

Avancées concernant le mélanome uvéal

Sophie Piperno-Neumann*, Laurence Desjardins**

Le mélanome de l'uvée (fig 1 à 3) est la tumeur intraoculaire primitive la plus fréquente chez l'adulte. Cette tumeur rare (incidence annuelle de 6 cas par million d'habitants) est très différente du mélanome cutané dans sa présentation clinique (diagnostic positif clinique sans histologie, tropisme hépatique et non ganglionnaire, pas de rôle majeur de l'exposition au soleil, tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons non informative), sa biologie (absence de mutation BRAF et NRAS, mutations spécifiques identifiées GNAQ/11 et BAP1) et son évolution. Le traitement de la tumeur primitive a longtemps consisté en une ablation chirurgicale de l'œil ou énucléation. Des études randomisées ont montré que le risque de métastase était identique après traitement local conservateur (radiothérapie par plaque de ruthénium, iode 125, ou faisceau de protons) ou énucléation. Le contrôle local est d'environ 95 % à 10 ans, mais des complications oculaires peuvent survenir pour les tumeurs volumineuses (glaucome néovasculaire) et nécessiter une énucléation secondaire. Ces complications dues à la sécrétion par la cicatrice tumorale endoculaire de cytokines et de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) peuvent être évitées par ablation du tissu résiduel par vitrectomie ou endorésection.¹ L'énucléation est indiquée en première intention pour les tumeurs très volumineuses.

Risque de métastases hépatiques

Malgré les progrès dans le traitement de la tumeur primitive, le risque essentiel est la survenue de métastases chez 30 % des patients à 5 ans et 50 % à 10 ans,

localisées au niveau du foie dans 90 % des cas. Il n'y a pas aujourd'hui de traitement préventif des métastases, ni de traitement efficace au stade métastatique. La moitié des patients meurent dans l'année suivant la détection des métastases. Seuls les patients pouvant bénéficier d'une chirurgie hépatique carcinologique (20 % des cas) ont une survie prolongée de l'ordre de 2 ans.² Très peu d'études cliniques sont dédiées aux patients ayant un mélanome uvéal métastatique. Durant les 30 dernières années, 80 publications ont été identifiées dans un article récent.³ Un tiers d'entre elles étaient des études prospectives de petite taille (phases I et II) ; aucune étude de phase III randomisée n'était rapportée.

Anomalies génétiques

De nombreuses publications ont mis en évidence l'existence d'anomalies génétiques des chromosomes 3 et 8 hautement corrélées au risque métastatique et identifiant un groupe de patients à haut risque de rechute.⁴⁻⁶ Les techniques plus récentes de génomique et de profil d'expression rendent possibles l'étude systématique des tumeurs et une caractérisation plus précise des tumeurs à haut risque. La signature d'Onken identifie deux classes moléculaires à bas risque (classe 1) et haut risque (classe 2) de métastase.⁷ Enfin, des mutations mutuellement exclusives des gènes *GNAQ* ou *GNA11* codant la sous-unité alpha des G protéines et activatrices de la voie MEK/ERK/MAP kinase ont été décrites récemment, présentes dans 85 à 90 % des tumeurs, non corrélées au risque métastatique,^{8,9} mais considérées comme des mutations *drivers* et constituant des cibles thérapeutiques potentielles. Après des résultats préliminaires encourageants avec des molécules comme le tramétinib et le sélumétinib, plusieurs essais cliniques



FIGURE 1 Mélanome uvéal, image du fond d'œil montrant une masse pigmentée en relief proche de la papille.



FIGURE 2 Mélanome uvéal, échographie oculaire : masse choroïdienne saillante.

internationaux ciblant ces voies biologiques sont en cours ou prévus dans les mois à venir chez les patients métastatiques, testant des inhibiteurs de la voie MEK en monothérapie, en association à la chimiothérapie (dacarbazine) ou à un autre médicament ciblé comme les inhibiteurs de la voie PI3K-AKT ou de la protéine kinase C. La perte de fonction de *BAP1*, gène suppresseur de tumeur associé à *BRCA1*, pourrait être responsable du potentiel métastatique des tumeurs de classe 2.¹⁰

Suivi et détection des métastases

Le suivi recommandé après traitement local est semestriel par échographie hépatique pour tous les patients. Les facteurs cliniques

* Oncologie médicale,

** Ophtalmologie, Institut Curie, 75005 Paris, France.
sophie.piperno-neumann@curie.fr

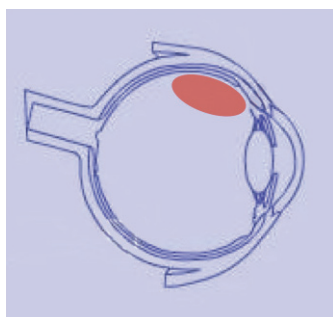


FIGURE 3 Mélanome uvéal, schéma de l'œil en coupe, tumeur en rouge.

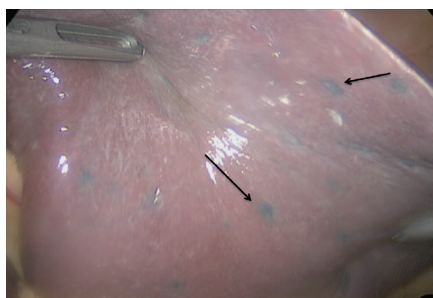


FIGURE 4 Miliaire hépatique : lésions < 5 mm intrahépatiques ou capsulaires, parfois détectées par imagerie par résonance magnétique préopératoire avec séquences de diffusion, visibles par coelioscopie ou laparotomie lors de l'exérèse de lésions nodulaires métastatiques.

associés à la survenue de métastases sont l'âge au diagnostic, la taille de la tumeur primitive, l'existence d'un décollement de rétine associé et la localisation antérieure de la tumeur dans l'œil. Depuis l'identification d'anomalies génétiques corrélées au risque métastatique, des techniques de ponction à l'aiguille ont été développées, permettant l'étude génomique de la tumeur lors

du traitement conservateur. Ces ponctions, transvitréennes pour les tumeurs postérieures, trans-sclérales pour les tumeurs antérieures, sont possibles pour une tumeur de plus de 5 mm d'épaisseur, et sont réalisées par l'ophtalmologiste avant la radiothérapie. Connaître précocement le pronostic permet de définir des référentiels adaptés pour le suivi hépatique, et de proposer à certains patients un traitement adjuvant dans le but de réduire le risque de métastase, comme c'est le cas dans d'autres cancers. Une étude de phase III multicentrique de chimiothérapie adjuvante par fotémustine *versus* observation chez les patients à haut risque clinique ou génomique est en cours actuellement en France (FOTEADJ, EudraCT n° 2008-005691-27). La caractérisation génétique systématique des tumeurs est également souhaitable dans la perspective des futurs essais adjuvants fondés sur la biologie du mélanome uvéal. Le soutien de l'Institut national du cancer (« Cancers rares de l'adulte : organisation en centres experts ») dans la mise en place d'un réseau national clinique devrait permettre ainsi de proposer à chaque patient la meilleure prise en charge de son mélanome à chaque étape de son parcours de soins (diagnostic, pronostic génomique, traitement local, suivi, accès aux thérapeutiques innovantes). Les méthodes habituelles de détection des métastases (tests biologiques de la fonction hépatique ou imagerie) sont généralement positives lorsque la masse tumorale est élevée. La détection de lésions millimétriques ou miliaires hépatique (fig. 4) fréquentes dans le mélanome uvéal est difficile malgré des techniques d'imagerie comme

l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion. Les progrès récents en biologie moléculaire rendent possible la détection d'un fragment d'ADN unique porteur d'une mutation parmi des milliers de fragments non mutés, notamment à partir de l'ADN tumoral circulant librement dans le sang. Une équipe¹¹ a développé une méthode dérivée de la *polymerase chain reaction*, la polymérisation activée par pyrophosphorylation, optimisée pour la détection de 3 mutations activatrices des gènes *GNAQ/11* présentes chez plus de 85 % des patients. Cette technique de faible coût et de grande sensibilité et spécificité est capable de détecter une molécule d'ADN tumoral muté circulant dans le sang de la majorité des patients atteints de mélanome uvéal métastatique, et de façon proportionnelle au volume tumoral métastatique mesuré par IRM. Ce biomarqueur est en cours d'évaluation à différents stades de la maladie : valeur pronostique de sa présence au diagnostic, détection précoce de métastases à un stade infraclinique chez les patients à haut risque métastatique, suivi de l'efficacité d'un traitement systémique au stade métastatique, risque de rechute après chirurgie de métastases hépatiques.

Toutes ces avancées biologiques et thérapeutiques devraient permettre dans les années à venir d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients atteints de cette tumeur rare. •

L. Desjardins déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
S. Piperno-Neumann déclare avoir participé à des essais cliniques pour les entreprises Novartis et Roche.

RÉFÉRENCES

1. Cassoux N, Cayette S, Plancher C, et al. Choroidal melanoma: does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation? *Retina* 2013;33:1441-7.
2. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192-7.
3. Augsburger JJ, Corréa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009;148:119-27.
4. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in UM. *Lancet* 1996;347:1222-5.
5. Trollet J, Hupé P, Huon I. Genomic profiling and identification of high-risk UM by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2572-80.
6. Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013 Oct 29. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303867
7. Onken MD, Worley LA, Person E, Char DH, Bowcock AM, Harbour JW. Loss of heterozygosity of chromosome 3 detected with single nucleotide polymorphisms is superior to monosomy 3 for predicting metastasis in UM. *Clin Cancer Res* 2007;13:2923-7.
8. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in UM and blue naevi. *Nature* 2009;457:599-602.
9. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in UM. *N Engl J Med* 2010;363:2191-9.
10. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing UM. *Science* 2010;330:1410-3.
11. Madic J, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Pyrophosphorylation-activated polymerization detects circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:3934-41.